

PCT

WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM
Internationales Büro



INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

(51) Internationale Patentklassifikation ⁶ : C11B 3/10, C11C 3/00, A61K 47/44	A1	(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 97/12017 (43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 3. April 1997 (03.04.97)
(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP96/04116		(81) Bestimmungsstaaten: AU, BG, BR, CA, CN, CZ, GE, HU, IL, JP, KR, LV, MX, NO, NZ, PL, RO, SG, SI, SK, TR, UA, US, eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).
(22) Internationales Anmeldedatum: 20. September 1996 (20.09.96)		
(30) Prioritätsdaten: 195 36 165.2 28. September 1995 (28.09.95) DE		Veröffentlicht <i>Mit internationalem Recherchenbericht. Vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche zugelassenen Frist. Veröffentlichung wird wiederholt falls Änderungen eintreffen.</i>
(71) Anmelder (<i>für alle Bestimmungsstaaten ausser US</i>): BASF AKTIENGESELLSCHAFT [DE/DE]; D-67056 Ludwigshafen (DE).		
(72) Erfinder; und (75) Erfinder/Anmelder (<i>nur für US</i>): DRALLE-VOSS, Gabriele [DE/DE]; Am Hinkelstein 33, D-64665 Alsbach-Hähnlein (DE). STÖSSER, Michael [DE/DE]; Ulmenweg 9, D-67141 Neuhofer (DE). LANG, Siegfried [DE/DE]; Thomas-Mann-Strasse 22, D-67071 Ludwigshafen (DE). SAUPE, Thomas [DE/DE]; Kressenwiesenweg 13/1, D-69207 Sanhausen (DE). ZIPPLIES, Matthias [DE/DE]; Eichstrasse 36, D-67434 Neustadt (DE).		
(74) Gemeinsamer Vertreter: BASF AKTIENGESELLSCHAFT; D-67056 Ludwigshafen (DE).		

(54) Title: **PROCESS FOR PURIFYING ALKOXYLATED FATS**

(54) Bezeichnung: **VERFAHREN ZUR REINIGUNG VON ALKOXYLIERTEN FETTEN**

(57) Abstract

A process for purifying alkoxylated fats by treatment with a solid substance, characterized in that the solid substance used is a mixture of aluminium oxide and a silicate.

(57) Zusammenfassung

Verfahren zur Reinigung von alkoxylierten Fetten durch Behandlung mit einem festen Stoff, dadurch gekennzeichnet, daß als fester Stoff eine Mischung aus Aluminiumoxid und einem Silikat eingesetzt wird.

BEST AVAILABLE COPY

LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AM	Armenien	GB	Vereinigtes Königreich	MX	Mexiko
AT	Österreich	GE	Georgien	NE	Niger
AU	Australien	GN	Guinea	NL	Niederlande
BB	Barbados	GR	Griechenland	NO	Norwegen
BE	Belgien	HU	Ungarn	NZ	Neuseeland
BF	Burkina Faso	IE	Irland	PL	Polen
BG	Bulgarien	IT	Italien	PT	Portugal
BJ	Benin	JP	Japan	RO	Rumänien
BR	Brasilien	KE	Kenya	RU	Russische Föderation
BY	Belarus	KG	Kirgisistan	SD	Sudan
CA	Kanada	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	SE	Schweden
CF	Zentrale Afrikanische Republik	KR	Republik Korea	SG	Singapur
CG	Kongo	KZ	Kasachstan	SI	Slowenien
CH	Schweiz	LI	Liechtenstein	SK	Slowakei
CI	Côte d'Ivoire	LK	Sri Lanka	SN	Senegal
CM	Kamerun	LR	Liberia	SZ	Swasiland
CN	China	LK	Litauen	TD	Tschad
CS	Tschechoslowakei	LU	Luxemburg	TG	Togo
CZ	Tschechische Republik	LV	Lettland	TJ	Tadschikistan
DE	Deutschland	MC	Monaco	TT	Trinidad und Tobago
DK	Dänemark	MD	Republik Moldau	UA	Ukraine
EE	Estland	MG	Madagaskar	UG	Uganda
ES	Spanien	ML	Mali	US	Vereinigte Staaten von Amerika
FI	Finnland	MN	Mongolei	UZ	Usbekistan
FR	Frankreich	MR	Mauretanien	VN	Vietnam
GA	Gabon	MW	Malawi		

Verfahren zur Reinigung von alkoxylierten Fetten**Beschreibung****5**

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Reinigung von alkoxylierten Fetten durch Behandlung mit einem festen Stoff, alkoxylierte Fette, erhältlich nach diesem Verfahren sowie deren Verwendung.

10

Alkoxylierte Fette werden für eine Vielzahl von Verwendungszwecken eingesetzt. Ein Verwendungszweck, der zunehmend an Bedeutung gewinnt, ist die Verwendung als Lösungsmittelbestandteil zur Herstellung von Lösungen wasserunlöslicher Wirkstoffe, insbesondere Arzneimittel. Zur Verabreichung von Arzneimitteln ist es in bestimmten Fällen erforderlich, daß die Arzneimittel in stabilen Lösungen vorliegen, z.B. dann, wenn die Arzneimittel infundiert werden sollen.

20

Aus der EP 645 145 A sind Arzneimittelzubereitungen bekannt, die aus einer Lösung eines antineoplastischen Wirkstoffs und einem Lösungsmittel bestehen, wobei das Lösungsmittel alkoxylierte Fette als Co-Solvans oder Lösungsvermittler enthält. Die Arzneimittelzubereitung ist durch Zugabe einer Säure oder eines Salzes oder durch Behandlung des alkoxylierten Fettes mit Aluminiumoxid stabilisiert und zwar dadurch, daß der Carboxylat-Gehalt auf einen bestimmten Wert reduziert wird.

Aus der WO 94/12030 ist es bekannt, daß Arzneimittelzuberei-

30

tungen, wie sie auch in der EP 645 145 beschrieben sind, durch Zugabe bestimmter Säuren stabilisiert werden können, wobei der resultierende pH-Wert unter 8.1 liegen muß.

Die aus diesem Stand der Technik bekannten Bestandteile von

35

Arzneimittelzubereitungen erfüllen jedoch häufig noch nicht die Anforderungen, die an solche Bestandteile bezüglich der Stabilität der resultierenden Zubereitung gestellt werden.

40

Es ist daher die Aufgabe der vorliegenden Erfindung, ein Verfahren zur Verfügung zu stellen, mit dem alkoxylierte Fette so gereinigt werden können, daß sie zur Verwendung in Arzneimittelzubereitungen besser geeignet sind.

2

Gegenstand der Erfindung ist demnach ein Verfahren zur Reinigung von alkoxylierten Fetten durch Behandlung mit einem festen Stoff, das dadurch gekennzeichnet ist, daß als fester Stoff eine Mischung aus Aluminiumoxid und einem Silikat eingesetzt wird.

5

Mit dem erfindungsgemäßen Verfahren kann nicht nur der Anteil an Verunreinigungen reduziert werden, es ist darüberhinaus auch möglich, den Wassergehalt zu verringern und den pH-Wert abzusenken.

10 Überraschenderweise wird durch das erfindungsgemäße Verfahren auch die Viskosität des alkoxylierten Fettes erniedrigt, was zu besser zu applizierenden Produkten führt. Liegen die Viskositäten des Ausgangsproduktes im Bereich von 700-850 mPa·s, so weist das erfindungsgemäß gereinigte Produkt eine Viskosität im Bereich von 15 600-750 mPa·s auf, d.h. jeweils eine Reduzierung von 100 mPa·s. Außerdem lässt sich eine Reduzierung von Katalysatorrückständen erreichen.

Eine bevorzugte Ausführungsform des erfindungsgemäßen Verfahrens besteht darin, daß die alkoxylierten Fette mit dem Aluminiumoxid und dem Silikat (Adsorbentien) vermischt und gerührt und anschließend die festen Stoffe abfiltriert werden. Es war überraschend, daß der angestrebte Reinigungseffekt schon durch einfaches Vermischen der Komponenten, ggf. bei erhöhter Temperatur, erreicht wird. Die Behandlung des alkoxylierten Fettes erfolgt bevorzugt durch Mischen mit den Adsorbentien und Rühren bei Temperaturen von 15-180°C vorzugsweise bei 30-100°C, insbesondere 40-80°C. Während der Reaktion kann ein Unterdruck von 10-800 mbar angelegt werden. Die Reaktion kann auch unter Schutzgas (z.B. N₂) durchgeführt werden. Die Reaktionszeit liegt bevorzugt zwischen 1 und 12 h. Der Zusatz der Adsorbentien liegt bevorzugt bei 0,5-15 Gew.-%, insbesondere 1-10 Gew.-%. Es können zusätzlich noch 0-3 Gew.-% eines Filtrierhilfsmittel, wie z.B. Diatomeenerde (Kieselgur) zugegeben werden.

35

Als Silikate werden bevorzugt Alkali- und/oder Erdalkalisilikate, insbesondere Mg-Silikat oder Ca-Silikat, oder Al-Silikate, aber auch Bleicherden eingesetzt. Als Handelsprodukte seien beispielsweise Ambosol, Tonsil FF oder Magnesol genannt.

40

Die Mischung von Aluminiumoxid und Silikat wird in der Regel durch mechanische Vermischung der beiden Bestandteile erhalten, z.B. im Reaktionsgefäß.

45

Eine bevorzugte Ausführungsform des Verfahrens besteht weiterhin darin, daß vor, während oder nach der Behandlung mit den festen Stoffen eine Säure zugesetzt wird. Das gereinigte Endprodukt kann

z.B. mit kurzkettigen (1-3 C-Atome) organischen Säuren z.B. Essigsäure auf einen pH-Wert <7 angesäuert werden. Aber auch andere Säuren, wie Citronensäure oder Mineralsäuren, sind geeignet. Die möglichen Säuren sind in der EP 645 145 angegeben. Darüber-
5 hinaus können zum Ansäuern auch saure Salze wie das Ammoniumsalz von Aminosäuren, z.B. Glycin-Hydrochlorid eingesetzt werden.

Die vorliegende Erfindung betrifft auch gereinigte alkoxylierte Fette, die nach dem erfindungsgemäßen Verfahren hergestellt
10 wurden, sowie die Verwendung der erfindungsgemäß hergestellten alkoxylierten Fette zur Herstellung von Arzneimittel- zubereitungen.

Alkoxylierte Fette, die nach dem erfindungsgemäßen Verfahren ge-
15 reinigt werden, sind zum Beispiel ethoxylierte Fettsäuren, ins- besondere ethoxyliertes Ricinusöl, wie es unter dem Handelsnamen Cremophor® EL von der Anmelderin vertrieben wird. Aber auch an- dere Fette, wie sie in der EP 645 145 A genannt sind, können mit dem erfindungsgemäßen Verfahren gereinigt werden.

20 Arzneimittelzubereitungen, die mit dem erfindungsgemäß ge- reinigten und u.U. angesäuerten alkoxylierten Fetten zubereitet werden, sind insbesondere solche mit wasserunlöslichen Wirkstof- fen. Die Zubereitungen enthalten in der Regel noch einen weiteren 25 Lösungsmittelbestandteil, wie eine Alkohol, insbesondere Ethanol, wobei das Verhältnis von alkoxyliertem Fett und Alkohol 30:70 - 70:30 betragen kann.

Als Wirkstoffe werden vor allem wasserunlösliche Wirkstoffe vor-
30 gesehen, insbesondere antineoplastische Wirkstoffe wie z.B. Paclitaxel (Taxol®). Bezuglich der anderen möglichen Wirkstoffe (wie Teniposide, Camptothecin und deren Derivate) wird ausdrück- lich auf die EP 645 145 A Bezug genommen.

35 Beispiele

Beispiel 1

Es wurde ein ethoxyliertes Rizinusöl (Cremophor® EL) mit folgender
40 Analytik eingesetzt:

- pH-Wert 7,0
- Viskosität : 750 mPa·s
- Wassergehalt nach Karl-Fischer ca. 2.5 %
- 45 - Anteil freier Fettsäuren 0.1-0.5 %

4

2500 kg 100 %iges Cremophor® EL wurde unter N₂ auf 50°C erhitzt und mit 75 kg Magnesiumsilikat (Ambosol 500 der Fa. Hoechst), 75 kg saurem Aluminiumoxid sowie 5,25 kg Diatomeenerde (Hyflow der Fa. Lehmann u. Voss, =Kieselgur-Filtrierhilfsmittel (flußkal-
5 zinierte weiße Süßwasserdiatomeen)) versetzt. Die Mischung wurde 3,5 h bei 50 bis 55° gerührt. Anschließend wurden die Adsorbentien abfiltriert. Die Porengröße des Filters lag zwischen 10 µm und 20 µm.

10 Beispiel 2

Es wurde wie in Beispiel 1 verfahren, statt des sauren Al-Oxid wurde jedoch ein basisches Al-Oxid eingesetzt.

Ergebnisse:

15

	Adsorbent	H ₂ O-Gehalt %	Gehalt an freien Fettsäuren %
20	1 3 % Magnesiumsilikat/ 3 % saures Aluminiumoxid ¹⁾	0,15	0,03
	2 5 % Magensiumsilikat/ ²⁾ 5 % basisches Aluminiumoxid	0,49	0,02

25 Der pH-Wert des gemäß Beispiel 1 erhaltenen Produkts lag bei 5,9, d.h. bereits ohne zusätzliches Ansäuern wird durch das Absenken des pH-Werts ein stabilisierender Effekt erreicht (Messung des pH-Werts in 10%iger wäßriger Lösung.)

30 Die Viskosität lag bei 650 mPa·s

Zum Vergleich wurden folgende Versuche durchgeführt:

	Adsorbent	H ₂ O-Gehalt %	Gehalt an Fettsäuren %
35	3 % Magensiumsilikat	0,69	0,11
	4 5 % Magnesiumsilikat	0,16	0,11
40	5 3 % saur. Al-oxid ¹	0,24	0,06

1) Aluminiumoxid 90 aktiv, sauer, Aktivitätsstufe 1 der Fa. Merck

45 2) Al₂O₃-W 200 stark basisch

5

Die Ergebnisse zeigen, daß bei Verwendung von Aluminiumoxid oder Silikat jeweils einzeln die erwünschten Ergebnisse, insbesondere der niedrige Gehalt an Fettsäuren, nicht erreicht werden. Die erfindungsgemäße gemeinsame Verwendung der Adsorbentien führt jedoch in überraschender Weise zu einem synergistischen Effekt, so daß ein Produkt erhalten wird, das in vorteilhafter Weise für Arzneimittelzubereitungen geeignet ist.

10

15

20

25

30

35

40

45

Patenansprüche

1. Verfahren zur Reinigung von alkoxylierten Fetten durch Behandlung mit einem festen Stoff, dadurch gekennzeichnet, daß als fester Stoff eine Mischung aus Aluminiumoxid und einem Silikat eingesetzt wird.
2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die Behandlung bei 15-180°C vorgenommen wird.
3. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß als Silikat ein Alkali- oder/und Erdalkalisilikat verwendet wird.
4. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die Behandlung darin besteht, daß die alkoxylierten Fette mit dem Aluminiumoxid und dem Silikat vermischt und gerührt und anschließend die festen Stoffe abfiltriert werden.
5. Verfahren nach Anspruch 4, dadurch gekennzeichnet, daß 0,5 bis 15 Gew.-% der festen Stoffe, bezogen auf die Gesamt-mischung, eingesetzt werden.
6. Verfahren nach Anspruch 4, dadurch gekennzeichnet, daß bei der Behandlung zusätzlich 0-2 Gew.-% eines Filtrierhilfsmittels zugegeben wird.
7. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß vor, während oder nach der Behandlung eine Säure zugesetzt wird.
8. Gereinigte alkoxylierte Fette, erhältlich nach dem Verfahren gemäß Ansprüchen 1 bis 7.
9. Verwendung von nach dem Verfahren gemäß Anspruch 1 gereinigten alkoxylierten Fetten zur Herstellung von Arzneimittel-zubereitungen.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP 96/04116

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 6 C11B3/10 C11C3/00 A61K47/44

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
IPC 6 C11B A61K C11C

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	EP,A,0 645 145 (BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY) 29 March 1995 cited in the application see page 3, line 11 - line 13 see page 6, line 16 - line 19 see example 1 ---	1,8,9
A	EP,A,0 256 631 (FILTROL CORPORATION) 24 February 1988 see page 3, line 35 - line 38 see example IV see claims 1-4 ---	1 -/-

Further documents are listed in the continuation of box C.

Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

T later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

X document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

Y document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

& document member of the same patent family

2

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
27 January 1997	07.02.97

Name and mailing address of the ISA
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Dekeirel, M

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Inte onal Application No
PCT/EP 96/04116

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	DATABASE WPI Week 8311 Derwent Publications Ltd., London, GB; AN 83-26281K XP002023805 & JP,A,58 020 152 (HAKUGEN KK) , 5 February 1983 see abstract	1
A	& PATENT ABSTRACTS OF JAPAN vol. 7, no. 91 (C-162), 15 April 1983 & JP,A,58 020152 (HAGUKEN:KK), 5 February 1983, see abstract	1
A	---	1
	DATABASE WPI Week 8921 Derwent Publications Ltd., London, GB; AN 89-156508 XP002023806 & JP,A,01 099 518 (NIPPON LIGHT METAL KK) , 18 April 1989 see abstract	

2		

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 96/04116

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)		Publication date
EP-A-645145	29-03-95	AU-A-	7427394	13-04-95
		BE-A-	1007987	05-12-95
		CA-A-	2132936	30-03-95
		CN-A-	1107367	30-08-95
		CZ-A-	9402349	12-04-95
		FI-A-	944448	30-03-95
		HU-A-	68687	28-07-95
		JP-A-	7179362	18-07-95
		NO-A-	943583	30-03-95
		NZ-A-	264526	28-10-96
		PL-A-	305240	03-04-95
		US-A-	5504102	02-04-96
		ZA-A-	9407482	15-05-95
<hr/>				
EP-A-256631	24-02-88	US-A-	4701438	20-10-87
		CA-A-	1294600	21-01-92
		US-A-	4735815	05-04-88
<hr/>				

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP 96/04116

A. KLASIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
IPK 6 C11B3/10 C11C3/00 A61K47/44

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)
IPK 6 C11B A61K C11C

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	EP,A,0 645 145 (BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY) 29.März 1995 in der Anmeldung erwähnt siehe Seite 3, Zeile 11 - Zeile 13 siehe Seite 6, Zeile 16 - Zeile 19 siehe Beispiel 1 ---	1,8,9
A	EP,A,0 256 631 (FILTROL CORPORATION) 24.Februar 1988 siehe Seite 3, Zeile 35 - Zeile 38 siehe Beispiel IV siehe Ansprüche 1-4 ---	1 -/-

Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

Siehe Anhang Patentfamilie

- * Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :
- *' A' Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist
- *' E' älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmelde datum veröffentlicht worden ist
- *' L' Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)
- *' O' Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht
- *' P' Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmelde datum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

- *' T' Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmelde datum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist
- *' X' Veröffentlichung von besonderer Bedeutung, die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erforderlicher Tätigkeit beruhend betrachtet werden
- *' Y' Veröffentlichung von besonderer Bedeutung, die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erforderlicher Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann nahelegend ist
- *' &' Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche 27.Januar 1997	Absendedatum des internationalen Recherchenberichts 07.02.97
Name und Postanschrift der Internationale Recherchenbehörde Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+ 31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl. Fax (+ 31-70) 340-3016	Bevollmächtigter Bediensteter Dekeirel, M

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP 96/04116

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	DATABASE WPI Week 8311 Derwent Publications Ltd., London, GB; AN 83-26281K XP002023805 & JP,A,58 020 152 (HAKUGEN KK) , 5.Februar 1983 siehe Zusammenfassung & PATENT ABSTRACTS OF JAPAN vol. 7, no. 91 (C-162), 15.April 1983 & JP,A,58 020152 (HAGUKEN:KK), 5.Februar 1983, siehe Zusammenfassung ----	1
A	DATABASE WPI Week 8921 Derwent Publications Ltd., London, GB; AN 89-156508 XP002023806 & JP,A,01 099 518 (NIPPON LIGHT METAL KK) , 18.April 1989 siehe Zusammenfassung -----	1
2		

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PC1/EP 96/04116

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie		Datum der Veröffentlichung
EP-A-645145	29-03-95	AU-A-	7427394	13-04-95
		BE-A-	1007987	05-12-95
		CA-A-	2132936	30-03-95
		CN-A-	1107367	30-08-95
		CZ-A-	9402349	12-04-95
		FI-A-	944448	30-03-95
		HU-A-	68687	28-07-95
		JP-A-	7179362	18-07-95
		NO-A-	943583	30-03-95
		NZ-A-	264526	28-10-96
		PL-A-	305240	03-04-95
		US-A-	5504102	02-04-96
		ZA-A-	9407482	15-05-95
<hr/>				
EP-A-256631	24-02-88	US-A-	4701438	20-10-87
		CA-A-	1294600	21-01-92
		US-A-	4735815	05-04-88
<hr/>				

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant:

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

BLACK BORDERS

IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES

FADED TEXT OR DRAWING

BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING

SKEWED/SLANTED IMAGES

COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS

GRAY SCALE DOCUMENTS

LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT

REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY

OTHER: _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.

THIS PAGE BLANK (USPTO)